

**TABEL 4**

**Kas kasutada mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (MSPVA) või paratsetamooli astma diagnoosiga patsientidel, kellel on kaasuv krooniline skeleti-lihassüsteemi haigus?**

<b>POPULATION:</b>	astma diagnoosiga patsiendid, kellel on kaasuv krooniline skeleti-lihassüsteemi haigus
<b>INTERVENTION:</b>	mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (MSPVA)
<b>COMPARISON:</b>	paratsetamooli
<b>MAIN OUTCOMES:</b>	COX-2 inhibiitorid: hingamisteede sümptomite esinemine; COX-2 inhibiitorid: FEV1 langus (20% või enam); COX-2 inhibiitorid: nasaalsete sümptomite esinemine; NSAIDid: hingamisteede sümptomite esinemine; NSAIDid: FEV1 langus (20% või enam); NSAIDid: nasaalsete sümptomite esinemine; COX-2: FEV1 (L); COX-2: FEV1 (%);
<b>SETTING:</b>	KLIINILINE KÜSIMUS nr 4: Kas astma diagnoosiga patsientidele, kellel on kaasuv krooniline skeleti-lihassüsteemi haigus, tohib kasutada mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (MSPVA) vs paratsetamool?

**HINNANG**

<b>Problem</b> Is the problem a priority?		
<b>OTSUS</b>	<b>TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL</b>	<b>TÄIENDAVID KAALUTLUSED</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Mitmete krooniliste skeleti-lihashaiguste puhul, nt alaseljavalu, põletikulised liigeshaigused soovitatakse põletiku ja valu alandamiseks kasutada mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (1)(2). Ka neil patsientidel, kellel esineb põhi- või kaasuva haigusena astma, võib esineda skeleti-lihashaiguseid ja ka neil võib tekkida vajadus sümptomaatika kontrolli alla saamiseks tarvitada valuravimeid. Oluline on välja selgitada, milline ravimrühm on nende patsientidel puhul kõige turvalisem ent samas ka minimaalses koguses tõhusaim.	
<b>Desirable Effects</b> How substantial are the desirable anticipated effects?		
<b>OTSUS</b>	<b>TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL</b>	<b>TÄIENDAVID KAALUTLUSED</b>
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Eesti ajakohastatava ravijuhendi kliiniline küsimus nr 4: "Kas astma diagnoosiga patsientidele, kellel on kaasuv krooniline skeleti-lihassüsteemi haigus, tohib kasutada mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (MSPVA) vs paratsetamool?" on taasesitatud, kuna algses juhendis antud praktilised soovitusel käivad vaid aspiriini kohta, aga töörühm soovib saada infot ka teiste MSPVAde kasutamise kohta.  Kliinilisele küsimusele vastuse saamiseks mindi tagasi 2014. aastal valminud Eesti astma juhendi tõendusmaterjali juurde ning korraldati nende üsna üldist astma ja analgeetikute kohta käivat otsingustrateegiat. Otsingustrateegia põhjal jäid sõelale kaks uuringut- üks metaanalüüs (3) ja üks randomiseeritud kontrolluuring (4), uuemaid sobivaid allikaid ei olnud. Sekretariaat koostas lisaks ka kitsendatud otsingu krooniliste lihas-skeletihaiguste ja ravimrühmade kohta, kuid perioodil 2010-2020 ei ole koostatud meid huvitavaid uuringuid, ülevaateid.  Teema on uurimiseks tundlik ja see võib olla põhjuseks, miks seda viimastel aastatel uuritud ei ole.	<b>Ravimiameti tootomaduste info</b> <u>ibuprofeen</u> - ristuvate reaktsioonide tõttu ei tohi anda patsientidele, kellel on pärast aspiriini või teiste MSPVA-de võtmist arenenud astma, nohu või urtikaaria sümptomid. Kui ibuprofeeni manustatakse patsientidele, kellel on praegu või anamneesis bronhiaalastma, krooniline nohu või allergilised haigused, on vajalik ettevaatus, sest on teatatud, et ibuprofeen põhjustab nendel patsientidel bronhospasmi, urtikaariat või angioödeemi. <u>Deksetoprofeen</u> - patsientidel, kellel on astma koos kroonilise nohu, kroonilise sinusiidi ja/või ninapolüüpidiga, on võrreldes teiste isikutega suurem risk atsetüülsalitsüülhappes ja/või MSPVA-dest põhjustatud allergiateks. Selle ravimi manustamine võib põhjustada astmahoo või bronhospasmi, eriti nendel, kellel esineb allergia atsetüülsalitsüülhappe või MSPVA-de suhtes

	<p>Morales jt 2014 (3) metaanalüüs on võtnud kokku 14 uuringut, millest 11 uurivad COX-2 ravimite (tsüklooksügenaas-2) ning 3 MSPVAde mõju aspiriinist indutseeritava astmaga patsiendi ravis. Daham jt 2014 (4) on teisele tulemusnäitajana hinnanud kospufunktsiooni muutust COX-2 tarvitamisel.</p> <p>Metaanalüüsi põhjal ei esine statistiliselt olulist erinevust patsiendi sümptomaatikas ega kopsufunktsioonis sekkumisrühma (COX-2 tarvitamine) ja kontrollrühma vahel (11 uuringut, n=706) (5)(6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• respiratoorsed sümptomid pärast ravimi tarvitamist RD=-0,01 (-0,03 kuni 0,01)</li> <li>• FEV1 vähenemine (vähemalt 20% või enam) RD=-0,00 (-0,02 kuni 0,02)</li> <li>• nasaalsete sümptomite esinemine RD=-0,01 (-0,04 kuni 0,02)</li> </ul> <p>Daham jt (4) on samuti hinnanud COX-2 mõju FEV1-le (L ja %), kuid tulemusnäitajad ei ole uuringus olnud esmased ning nende kohta pole tehtud põhjalikku analüüsi. Ka selles uuringus on valim olnud väike, n=36.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV1 (L) kontrollperioodil 3,9 +/-0,7...3,8 +/- 0,7, sekkumisperioodil 3,8 +/-0,7...3,8 +/- 0,7</li> <li>• FEV1 (%) kontrollperioodil 100,5 +/- 8,7...99,7 +/- 9,8, sekkumisperioodil 97,9 +/-11,6... 99,1 +/- 12,0</li> </ul> <p>MSPVA-de puhul esines statistiliselt oluline erinevus respiratoorsete sümptomite ilmnemise osas (rohkem sekkumisrühmas), kuid mitte FEV1 vähenemise ega nasaalsete sümptomite osas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• respiratoorsed sümptomid pärast ravimi tarvitamist RD=0,08 (0,02 kuni 0,14) (3 uuringut, n=205) (16, 17, 18)</li> <li>• FEV1 vähenemine (vähemalt 20% või enam) RD=0,08 (-0,11 kuni 0,27) (1 uuringut, n=26) (17)</li> <li>• nasaalsete sümptomite esinemine RD=0,07 (-0,05 kuni 0,18) (2 uuringut, n=64) (17, 18)</li> </ul>	<p>Diklofenak-kui pärast atsetüülsalitsüülhappe või teiste prostaglandiini süntetaasi pärssivate ravimite manustamist on esinenud astmahood, urtikaaria või äge riniit</p> <p><u>Tselekoksiib-</u> patsiendid, kellel on atsetüülsalitsüülhappe (aspiriin) või teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d), sealhulgas COX-2 inhibiitorite võtmise järel esinenud astma, äge riniit, ninapolüübid, angioneurootiline turse, urtikaaria või muud allergilised reaktsioonid, ei tohiks seda ravimit kasutada</p> <p><u>Etorikoksiib-</u> patsiendid, kellel tekib atsetüülsalitsüülhappe või teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d), sh COX-2 (tsüklooksügenaas-2) inhibiitorid, manustamise järgselt bronhospasm, äge nohu, ninapolüübid, angioneurootiline turse, nõgestõbi või allergilist tüüpi reaktsioonid, ei tohiks seda ravimit kasutada</p> <p><u>paratsetamool-</u> väga harva esineb bronhospasmi (patsientidel, kes on tundlikud atsetüülsalitsüülhappele ja teistele MPVA-dele)</p> <p><u>paratsetamool+kodeiin-</u> ei sobi kasutamiseks, kui on esinenud hingamisdepressioon, hingamisteede obstruktiivsed haigused, <u>dihüdrokodeiin-</u> ei sobi kasutamiseks, kui on esinenud raskekujuline krooniline obstruktiivne kopsuhaigus. raskekujuline bronhiaalastma. raskekujuline hingamisdepressioon koos hüpoksiaga.</p> <p><u>atsetüülsalitsüülhappe-</u> ei sobi kasutamiseks, kui anamneesis on salitsülaatide või sarnase toimega ainete (eriti mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite) poolt esile kutsutud astma;  <a href="https://www.ravimiregister.ee/default.aspx?pv=HumRavimid.Otsing">https://www.ravimiregister.ee/default.aspx?pv=HumRavimid.Otsing</a></p>
--	--	---

<p><b>Undesirable Effects</b> How substantial are the undesirable anticipated effects?</p>		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVIDAVAL KAALUTLUSED

<input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p><b>SOOVIMATU MÕJU:</b>  MSPVA-de puhul esines statistiliselt oluline erinevus respiratoorsete sümptomite ilmlemise osas (rohkem sekkumisrühmas):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>respiratoorsed sümptomid pärast ravimi tarvitamist RD=0,08 (0,02 kuni 0,14) (3 uuringut, n=205) (Bavbek S, 2004, Bavbek S, 2007, Prieto A, 2007)</li> </ul>	
---	--	--

### Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies	Tõendusmaterjali tase on hinnatud väga madalast madalani. Kokkuvõtvalt on tõendatuse tase väga madal.	

### Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability	n/a	

### Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Kokkuvõtvat õeldakse metaanalüüsi tulemusel (Morales, 2014), et kuigi COX-2 tüüpi ravimite tarvitamine on astmaga patsiendi puhul pigem ohutu, peab alati hindama võimalikke riske ja selle põhjal otsustama kasu-kahju suhte.</p>	
--	---	--

## Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Large costs</li> <li><input type="radio"/> Moderate costs</li> <li><input type="radio"/> Negligible costs and savings</li> <li><input type="radio"/> Moderate savings</li> <li><input type="radio"/> Large savings</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Kõik ravimrühmad on turul juba olemas.</p>	

## Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Very low</li> <li><input type="radio"/> Low</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> High</li> <li><input type="radio"/> No included studies</li> </ul>	<p>n/a</p>	

## Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Favors the comparison</li><li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li><li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li><li><input type="radio"/> Probably favors the intervention</li><li><input type="radio"/> Favors the intervention</li><li><input type="radio"/> Varies</li><li><input type="radio"/> No included studies</li></ul>	n/a	

## Equity

What would be the impact on health equity?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Reduced</li><li><input type="radio"/> Probably reduced</li><li><input type="radio"/> Probably no impact</li><li><input type="radio"/> Probably increased</li><li><input type="radio"/> Increased</li><li><input type="radio"/> Varies</li><li><input type="radio"/> Don't know</li></ul>	Pakutud MSPVA-d on kõikidele patsientidele kättesaadavad, aga nende sobilikkust peab iga patsiendi puhul eraldi hindama.	

## Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> No</li><li><input type="radio"/> Probably no</li><li><input type="radio"/> Probably yes</li><li><input type="radio"/> Yes</li><li><input type="radio"/> Varies</li><li><input type="radio"/> Don't know</li></ul>	n/a	

## Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> No</li><li><input type="radio"/> Probably no</li><li><input type="radio"/> Probably yes</li><li><input type="radio"/> Yes</li><li><input type="radio"/> Varies</li></ul>	n/a	

o Don't know		
--------------	--	--

## OTSUSTE KOKKUVÕTE

	OTSUS						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

## SOOVITUSE LIIK

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	--	---

# JÄRELDUSED

## Recommendation

Soovitused jäävad nõrga tõendusmaterjali tõttu samaks, muudetakse sõnastust:

Aspiiriinist indutseeritava astmaga patsientidele soovitage valu leevendamiseks esmavalikuna paratsetamooli.

Kui aspiiriinist indutseeritava astmaga patsient vajab pidevat aspiiriinravi, suunake ta pulmonoloogi-allergoloogi konsultatsioonile või soovitage ravi muu antiagregandiga.

## VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Alaseljavalu, Eesti. Alaseljavalu ravijuhend. 2019.
2. Põletikuline liigeshaigus, Eesti. Põletikulise liigeshaige ravijuhend. 2019.
3. Morales, D.R.,Lipworth,B.J,Guthrie,B.,Jackson,C.,Donnan,P.T.,Santiago,V.H.. Safety risks for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease after acute exposure to selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 inhibitors: Meta-analysis of controlled clinical trials. J Allergy Clin Immunol; 2014.
4. Daham, K.,James,A.,Balgoma,D.,Kupczyk,M.,Billing,B.,Lindeberg,A.,Henriksson,E.,FitzGerald,G.A.,Whelock,C.,Dahlen,S-E.,Dahlen,B.. Effects of selective COX-2 inhibition on allergen-induced bronchoconstriction and airway inflammation in asthma. J Allergy Clin Immunol; 2014.
5. El Miedany Y, Youssef S,Ahmed I,El Gaafary M.. Safety of etoricoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease.. Ann Allergy Asthma Immunol; 2006.
6. Gyllfors P, Bochenek G,Overholt J,Drupka D,Kumlin M,Sheller J,et al.. Biochemical and clinical evidence that aspirin-intolerant asthmatic subjects tolerate the cyclooxygenase 2-selective analgetic drug celecoxib.. J Allergy Clin Immunol ; 2003.
7. Martin-Garcia C, Hinojosa M,Berges P,Camacho E,Garcia-Rodriguez R,Alfaya T,et al.. Safety of a cyclooxygenase-2 inhibitor in patients with aspirin-sensitive asthma. Chest; 2002.
8. Martin-Garcia C, Hinojosa M,Berges P,Camacho E,Garcia-Rodriguez R,Alfaya T.. Celecoxib, a highly selective COX-2 inhibitor, is safe in aspirin-induced asthma patients. J Investig Allergol Clin Immunol; 2003.
9. Micheletto C, Tognella S,Guerriero M,Dal Negro R.. Nasal and bronchial tolerability of Rofecoxib in patients with aspirin induced asthma.. Eur Ann Allergy Clin Immunol; 2006.
10. Stevenson DD, Simon RA.. Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. J Allergy Clin Immunol ; 2001.
11. Szczeklik A, Nizankowska E,Bochenek G,Nagraba K,Mejza F,Swierczynska M.. Safety of a specific COX-2 inhibitor in aspirin-induced asthma. Clin Exp Allergy; 2001.
12. Valero A, Baltasar M,Enrique E,Pau L,Dordal MT,Cistero A,et al.. NSAIDsensitive patients tolerate rofecoxib. Allergy; 2002.
13. Woessner KM, Simon RA,Stevenson DD.. The safety of celecoxib in patients with aspirin-sensitive asthma.. Arthritis Rheum; 2002.
14. Woessner KM, Simon RA,Stevenson DD.. Safety of high-dose rofecoxib in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. . Ann Allergy Asthma Immunol; 2004.
15. Yoshida S, Ishizaki Y,Onuma K,Shoji T,Nakagawa H,Amayasu H.. Selective cyclo-oxygenase 2 inhibitor in patients with aspirin-induced asthma.. J Allergy Clin Immunol; 2000.
16. Bavbek S, Celik G,Ozer F,Mungan D,Misiriligil Z.. Safety of selective COX-2 inhibitors in aspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients: comparison of nimesulide, meloxicam, and rofecoxib.. J Asthma ; 2004.
17. Bavbek S, Dursun AB,Dursun E,Eryilmaz A,Misiriligil Z.. Safety of meloxicam in aspirin-hypersensitive patients with asthma and/or nasal polyps. A challengeproven study.. Int Arch Allergy Immunol; 2007.
18. Prieto A, De Barrio M,Martin E,Fernandez-Bohorquez M,de Castro FJ,Ruiz FJ,et al.. Tolerability to nabumetone and meloxicam in patients with nonsteroidal antiinflammatory drug intolerance. J Allergy Clin Immunol; 2007.